

平成 30 年 1 月 21 日
医 薬・生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] ヒト細胞加工製品 一 ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）表皮由来細胞シート
[販 売 名] ジェイス
[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
[申 請 日] 平成 30 年 3 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

平成 30 年 11 月 21 日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、承認して差し支えない。10 年間の再審査の対象として指定することが適当である。

なお、次の条件を付すことが適当である。

本承認申請の承認条件

1. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
2. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 30 年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の再生医療等製品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジエイス

[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品

[一般的名称] ヒト（自己）表皮由来細胞シート

[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

[申請年月日] 平成 30 年 3 月 20 日

[形状、構造、成分、分量又は本質]

培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。表皮細胞シートは真皮が存在する創面に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。培養表皮容器 1 個に表皮細胞シート 1 枚を封入する。組織運搬用チューブは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

[申 請 区 分] (3) 新効能再生医療等製品

[特 記 事 項] 希少疾病用再生医療等製品（指定番号：(23 機) 第 22 号、平成 23 年 3 月 18 日付け
薬食機発 0318 第 2 号）

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の栄養障害型表皮水疱症に対する一定の有効性は示され、接合部型表皮水疱症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能、効果又は性能、並びに用法及び用量又は使用方法で承認して差し支えないと判断した。

[効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積が体表面積の 30% 以上の熱傷を適応対象とする。表皮細胞シートは III 度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則と

して同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

2. 先天性巨大色素性母斑

表皮細胞シートは先天性巨大色素性母斑を切除した後の創部に適用し、創を閉鎖することを目的とする。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。

(下線部追加)

[用法及び用量又は使用方法]

移植計画

1. 移植計画

担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者は表皮細胞シートの必要枚数、組織採取予定日、移植予定日、移植回数、その他必要情報（医療機関情報、患者情報）（以下「移植計画情報」）を入手し、移植計画ごとに発行するユニークな組織コード及び移植計画情報を記載した注文書を担当医師に送付する。

担当医師は、製造販売業者から送付された注文書に記載された移植計画情報を確認した後、本品を発注する。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者から送付される組織運搬セットの外箱、組織運搬用チューブ、及び組織運搬用の断熱輸送容器に記載される。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

医療機関における組織採取～採取組織の受け入れ

2. 組織の採取

移植計画、移植面積に応じた皮膚組織を採取する。ただし、採取皮膚組織の大きさは、最低1cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取する皮膚組織は病変部を含まない正常皮膚とし、特に採取部位は規定しない。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とする。

3. 採取組織の保存

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断してフタを開け、組織運搬セットを取り出す。断熱輸送容器、組織運搬セットの外箱及び組織運搬用チューブに記載されている組織コードと、注文書に記載されている組織コードを照合する。

清潔環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬セットを開封し、組織運搬用チューブを取り出し、液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に混濁が無いことを確認する。混濁の有る場合は予備のチューブを使用する。

組織運搬用チューブを大きく傾けたり振ったりしないこと。

組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔環境下で採取した皮膚組織を専用の組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬させる。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。組織運搬用チューブに採取日時及び採取者名を記載する。

4. 採取組織の輸送

組織運搬用チューブを外箱に戻し、容易に開封できないよう封印シールを貼る。専用の断熱輸送容器に入れ（輸送温度：4～25°C）、封印バンドで4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者による皮膚組織の受け入れまでは62時間以内を期限とする。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

発送～医療機関における受け入れ

5. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

(1) 培養表皮パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送され、医療機関においては、封印されていることを確認の上で使用する。

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断し、包装された培養表皮パッケージを取り出す。

(2) 培養表皮パッケージに記載されている製造番号中の組織コード（5桁の英数字の組み合わせ）と医療機関で保管する注文書の組織コード（「1. 移植計画」で発行されたもの）を照合し、枚数を確認する。

(3) 培養表皮パッケージは、使用直前まで10～25°Cの貯蔵条件で保管する。

移植

6. 表皮細胞シート移植前の処置

(1) 重症熱傷

表皮細胞シートを移植する部位の真皮を再構築する。

(2) 先天性巨大色素性母斑

患者の病変部（母斑）を切除する。なお、その術式については、患者の年齢及び母斑のサイズを考慮し、判断すること。また、必要に応じて真皮を再構築する。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

患者の難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、必要に応じてデブリードマンや生理食塩水等での洗浄等、適切な処置を施す。

7. 表皮細胞シートの移植

(1) 重症熱傷

再構築された真皮上に表皮細胞シートの移植を行う。その際、壊死組織等の移植床として不適切な組織の除去等、適切な処置を行った後、表皮細胞シートの移植を行う。

深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

(2) 先天性巨大色素性母斑

母斑切除後の創部の残存真皮上、又は再構築された真皮上に、表皮細胞シートの移植を行う。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

適切な処置が施された難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、表皮細胞シートの移植を行う。

8. 表皮細胞シートの1回あたりの最大移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

(下線部追加・変更、取消線部削除)

[承認条件]

1. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
2. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

別 紙

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ジエイス
[類 別] ヒト細胞加工製品 一. ヒト体細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）表皮由来細胞シート
[申 請 者] 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 20 日
[形状、構造、成分、分量又は本質]

培養表皮パッケージ中の表皮細胞シートは、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。表皮細胞シートは真皮が存在する創面に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。培養表皮容器 1 個に表皮細胞シート 1 枚を封入する。組織運搬用チューブは、採取組織の保存及び輸送に用いる。

[申請時の効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性 II 度熱傷創及び III 度熱傷創の合計面積が体表面積の 30% 以上の熱傷を適応対象とする。表皮細胞シートは III 度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性 II 度熱傷創への使用は、III 度熱傷と深達性 II 度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

2. 先天性巨大色素性母斑

表皮細胞シートは先天性巨大色素性母斑を切除した後の創部に適用し、創を閉鎖することを目的とする。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

難治性のびらん又は潰瘍を有する栄養障害型表皮水疱症又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量又は使用方法]

移植計画

1. 移植計画

担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者は表皮細胞シートの必要枚数、組織採取予定日、移植予定日、移植回数、その他必要情報（医療機関情報、患者情報）（以下「移植計画情報」）を入手し、

移植計画ごとに発行するユニークな組織コード及び移植計画情報を記載した注文書を担当医師に送付する。

担当医師は、製造販売業者から送付された注文書に記載された移植計画情報を確認した後、本品を発注する。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者から送付される組織運搬セットの外箱、組織運搬用チューブ、及び組織運搬用の断熱輸送容器に記載される。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

医療機関における組織採取～採取組織の受け入れ

2. 組織の採取

移植計画、移植面積に応じた皮膚組織を採取する。ただし、採取皮膚組織の大きさは、最低1cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取する皮膚組織は病変部を含まない正常皮膚とし、特に採取部位は規定しない。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とする。

3. 採取組織の保存

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断してフタを開け、組織運搬セットを取り出す。断熱輸送容器、組織運搬セットの外箱及び組織運搬用チューブに記載されている組織コードと、注文書に記載されている組織コードを照合する。

清潔環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬セットを開封し、組織運搬用チューブを取り出し、液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に混濁が無いことを確認する。混濁の有る場合は予備のチューブを使用する。

組織運搬用チューブを大きく傾けたり振ったりしないこと。

組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔環境下で採取した皮膚組織を専用の組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬させる。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。組織運搬用チューブに採取日時及び採取者名を記載する。

4. 採取組織の輸送

組織運搬用チューブを外箱に戻し、容易に開封できないよう封印シールを貼る。専用の断熱輸送容器に入れ（輸送温度：4～25°C）、封印バンドで4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者による皮膚組織の受け入れまでは62時間以内を期限とする。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機

能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

発送～医療機関における受け入れ

5. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

(1) 培養表皮パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送され、医療機関においては、封印されていることを確認の上で使用する。

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断し、包装された培養表皮パッケージを取り出す。

(2) 培養表皮パッケージに記載されている製造番号中の組織コード（5桁の英数字の組み合わせ）と医療機関で保管する注文書の組織コード（「1. 移植計画」で発行されたもの）を照合し、枚数を確認する。

(3) 培養表皮パッケージは、使用直前まで10～25°Cの貯蔵条件で保管する。

移植

6. 表皮細胞シート移植前の処置

(1) 重症熱傷

表皮細胞シートを移植する部位の真皮を再構築する。

(2) 先天性巨大色素性母斑

患者の病変部（母斑）を切除する。なお、その術式については、患者の年齢及び母斑のサイズを考慮し、判断すること。また、必要に応じて真皮を再構築する。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

患者の難治性のびらん・潰瘍部に、必要に応じてデブリードマンや生理食塩水等での洗浄等、適切な処置を施す。

7. 表皮細胞シートの移植

(1) 重症熱傷

再構築された真皮上に表皮細胞シートの移植を行う。その際、壊死組織等の移植床として不適切な組織の除去等、適切な処置を行った後、表皮細胞シートの移植を行う。

深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

(2) 先天性巨大色素性母斑

母斑切除後の創部の残存真皮上、又は再構築された真皮上に、表皮細胞シートの移植を行う。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

デブリードマンや洗浄等、必要に応じて適切な処置が施された難治性のびらん・潰瘍部に、表皮細胞シートの移植を行う。

8. 単回移植又は複数回移植の場合の移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料.....	5
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料.....	6
3. 安定性に関する資料	6
4. 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
5. 製品の体内動態に関する資料.....	6
6. 非臨床安全性に関する資料	6
7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略	6
8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略	16
9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
10. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

1.1 申請品目の概要

本品は、患者自身の皮膚組織から採取した切手大の皮膚片に由来する表皮細胞をマウス胚由来の 3T3-J2 細胞をフィーダーとして共培養・増殖させ、シート状に形成した Green 型のヒト（自己）表皮由来細胞シートを主構成体とし、患者から採取した皮膚組織を製造所へ輸送するために用いる容器（組織運搬液を含む）を副構成体とする、コンビネーション製品である。

本品は、EB に対して、創傷被覆材等の医療機器と同様に EB 患者のびらん又は潰瘍部に適用し、創の閉鎖、早期の上皮化を目的として使用される再生医療等製品である。

なお、本邦において、本品は平成 19 年 10 月に重症熱傷を適応対象として製造販売承認を取得し、その後、平成 28 年 9 月に先天性巨大色素性母斑に対する適応が追加されている。また、予定される使用目的、効能又は効果を「表皮水疱症患者に発生する難治性のびらん・潰瘍を適応対象とする。本品は、難治性のびらん・潰瘍部位に適用し、速やかに上皮化させることを目的とする。」として、平成 23 年 3 月 18 日付けで希少疾病用医療機器としての指定を受けている（指定番号：（23 機）第 22 号）。

1.2 開発の経緯等

EB は、表皮基底膜を構成するタンパク質をコードする遺伝子の変異が原因で発症する遺伝性疾患であり、先天的に皮膚が脆弱で、生後早期から、全身にわずかな外力で水疱、びらん又は潰瘍を形成する。EB の病型については、原因タンパク質の種類により裂隙の形成部位が異なり、その形成部位の違いにより単純型（表皮内水疱）、接合部型（表皮基底膜透明帯水疱）又は栄養障害型（表皮下水疱）の 3 型に大別される（あたらしい皮膚科学 第 3 版、中山書店；2018. p237-8）。厚生省（現 厚生労働省）の特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班による平成 7 年度の調査によると、本邦における推定患者数は 500 ～ 640 人であり、各病型の割合は単純型 32%、接合部型 7%、栄養障害型（劣性 33%、優性 21%）、その他 7% であった。また、本邦では EB は指定難病に指定されており、平成 28 年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 315 人である（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>）。

EB の治療法については、遺伝性疾患である EB の根本的な治療法ではなく、対症療法を主体とし、水疱の発生予防のために皮膚への外力を避けるような生活指導を含め、創の自然閉鎖を待つ方法が取られている。具体的には、水疱では内容液の除去、びらん又は潰瘍部への抗生素質含有軟膏の適用による感染予防、外用剤、ガーゼや特殊な創傷被覆材による保護等が実施されているが、びらん又は潰瘍の多くが慢性かつ難治性であることから、長期の継続的な治療が避けられず、栄養状態の悪化、疼痛の継続、感染症、指趾の癒着、潰瘍部の有棘細胞癌の併発等が臨床的問題となっている。

近年、栄養障害型又は接合部型 EB 患者に対し、1975 年に米国ハーバード大学医学部の Howard Green らによって開発された Green 型の自家培養表皮を移植した結果、上皮化が認められ、治癒に至ったとの症例報告がなされている（Acta Derm Venereol 2014; 94:98-9、Clin Exp Dermatol 2006; 31:718-9）。本品を含む Green 型自家培養表皮について、現時点で EB に対する適応を有する国又は地域はない。申請者は、ヒト（自己）表皮由来細胞シートである本品について、栄養障害型又は接合部型 EB 患者の難治性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする製品としての臨床開発を開始し、今般の再生医療等製品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」は提出されていない。

3. 安定性に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「安定性に関する資料」は提出されていない。

4. 効能、効果又は性能に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、EB 患者のびらん又は潰瘍部に本品を移植した場合の効能、効果又は性能の裏付けに係る特性解析、薬理試験等の結果は提出されていない。

申請者は、本品が EB 患者におけるびらん又は潰瘍部の上皮化をもたらす作用機序について、以下のように説明している。

本品の作用機序は、①移植された表皮細胞シートの創傷被覆剤等による圧迫被覆や創の滲出液成分による単純な接着力で本品を構成する表皮細胞が創面に接触、②創面に接触した表皮細胞がカドヘリン等の細胞接着分子を産生して真皮層に接着、③表皮細胞が増殖するとともに、カドヘリンの一種であるデスマグレインが細胞間のデスマソームを形成し、インテグリン、ラミニン 332 等を介する表皮細胞と真皮組織間のヘミデスマソームの形成により、表皮細胞と真皮層が結合、④増殖した表皮細胞が真皮層に結合しながら創面全体を被覆することによると考えられている。基底膜は多くのタンパク質からなる複合構造体であるため、その一部のタンパク質が減少又は欠損していても、接着強度の違いはあれども、表皮細胞の増殖や生着に重大な影響は与えないと考える。皮膚組織が障害を受け潰瘍になるという点で、EB と本品が既に適応を有している重症熱傷との違いはない想定されることから、EB でも本品を移植することで、真皮との結合が促され、早期の上皮化をもたらすことが推測される。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本品が表皮基底膜を構成する特定のタンパク質をコードする遺伝子の変異を呈する EB 患者のびらん又は潰瘍部の上皮化に寄与することを示唆する特性解析、薬理試験等は実施されていないことから、EB 患者の皮膚組織から製造した本品がびらん又は潰瘍部の上皮化に寄与する作用機序は明らかにされていないと考える。

5. 製品の体内動態に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「製品の体内動態に関する資料」は提出されていない。

6. 非臨床安全性に関する資料

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床安全性に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床試験等の試験成績に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験（J-TEC-EB 試験）及び医師主導国内第Ⅲ相試験（J-TEC-01-01 試験）の 2 試験の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、J-TEC-01-01 試験で本品の移植を受けた症例に対する長期フォローアップ臨床研究の中間成績が提出された。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 J-TEC-EB 試験（添付資料 1 治験実施期間：■年■月～■年■月）

10 cm²以上の面積で、4週間以上持続するおそれのある潰瘍を有する栄養障害型 EB 患者を対象（目標症例数：3例）に、本品を移植した際の有効性及び安全性を探索的に検討することを目的とした非盲検非対照国内第Ⅱ相試験が4施設で実施された。本試験では、同意取得から本品初回移植までの期間を「観察期」、本品初回移植以降の期間を「治療期」とし、4週間以上の観察期の後、本品が移植され、初回移植後12週間の治療期にわたり観察された。

組織採取は、可能な限り患者の正常様皮膚（肉眼的観察により、びらん、潰瘍等の異常を認めない皮膚）から全層皮膚を数cm²採取することとされた。本品1回あたりの最大移植枚数は50枚とされ、移植対象とする潰瘍の数は制限されなかった。移植対象とする潰瘍は、治療期登録時に10cm²以上の面積で、4週間以上持続している潰瘍に加え、観察期登録時に5cm²以上の面積で、治療期登録時に10cm²以上に拡大した潰瘍とされた。ただし、明らかに縮小傾向にある潰瘍は移植対象から除外された。なお、初回移植後2週目及び6週目の表皮形成状況により本品の再移植の必要性が判断され、本品初回移植後4週目及び8週目に表皮形成率が50%以下の場合は再移植を行うこととされた。再移植の対象とする潰瘍は、本品を初回に移植した潰瘍に限定され、移植回数の上限は初回移植を含め3回とされた。

本試験の観察期には4例の劣性栄養障害型 EB 患者が登録され（表1）、観察期安全性解析対象集団とされた。そのうち、組織採取を3回実施したもののはれも細胞増殖不良により本品が製造できなかつた1例（症例 D-1）を除き、本品が移植された3例が治療期安全性解析対象集団及びFASとされた。また、FASから治療期登録時の選択基準を満たさなかつた1例（症例 B-1）¹⁾を除外した2例がPPSとされ、PPSが主たる有効性解析対象集団とされた。各被験者の背景及び移植情報は、表1のとおりであつた。なお、いはれの患者にも再移植は実施されなかつた。

表1 各被験者の背景及び移植情報

症例番号	PPSへの該当の有無	年齢(歳)	性別	組織採取面積(cm ²)	移植対象とした潰瘍の数	移植枚数	組織採取から本品移植までの期間(日)	追加情報
A-1	有	11	女	2	1	1	35	—
B-1	無	55	男	2	5	3	50	治療期登録時の選択基準を満たさなかつた ¹⁾ 。
C-1	有	15	女	2	2	10	43	—
D-1	無	36	男	2 (1回目) 2 (2回目) 3 (3回目)	—	—	—	いはれも細胞増殖不良により本品が製造できなかつた。

主要評価項目は、移植対象とした潰瘍別の最終移植後4週目における表皮形成率（%）とされ、表皮形成率は、ベースライン時の潰瘍面積に対する上皮化面積の割合を、肉眼的観察により10%毎に評価することにより算出された。主要評価項目の主解析として線形混合効果モデルを用いた解析が計画されていても、推定不能となり、当該解析に基づく評価はできなかつた。なお、各被験者における移植対象とした潰瘍毎のベースライン時（本品移植時点）の潰瘍面積及び最終移植後4週目における表皮形成率（%）は、表2のとおりであつた。

¹⁾ 治験期登録時にいはれの潰瘍も10cm²未満であったため、選択基準を満たさなかつたが、個々の潰瘍が遷延化した潰瘍であること、他に代替治療が存在しないこと、また本品製造のために正常様皮膚より組織採取したことから、本品による治療が必要と治験責任医師が判断し、本品の移植に至つた。

表2 各被験者における最終移植後4週目の表皮形成率(%) (FAS)

症例番号	移植対象とした潰瘍	潰瘍部位	ベースライン時 (本品移植時点) の潰瘍面積 (cm ²)	最終移植後4週目にお ける表皮形成率(%)
A-1	A-1-1	左上背部	16.3	90
B-1	B-1-1	左下腿前面	3.3	100
	B-1-2	左下腿前面	1.9	100
	B-1-3	左下腿前面	4.1	100
	B-1-4	左下腿前面	6.8	100
	B-1-5	左下腿後面	7.9	100
C-1	C-1-1	右上腕全周	107.8	80
	C-1-2	左上腕全周	93.0	80

また、移植対象とした潰瘍毎の初回移植後1、2、3、4、6、8及び12週目の表皮形成率は、表3のとおりであった。

表3 移植対象とした潰瘍毎の表皮形成率の推移

症例番号	移植対象とした潰瘍	本品移植後の表皮形成率(%)						
		1週目	2週目	3週目	4週目	6週目	8週目	12週目
A-1	A-1-1	70	90	80	90	80	80	80
B-1	B-1-1	50	70	100	100	100	70	30
	B-1-2	60	50	100	100	100	0	100
	B-1-3	60	100	100	100	100	100	40
	B-1-4	60	90	90	100	50	100	40
	B-1-5	40	90	100	100	60	70	100
	C-1-1	80	80	80	80	80	90	90
C-1	C-1-2	80	80	80	80	80	90	90

各被験者における安全性の結果は、以下のとおりであった。

1) 症例 A-1

有害事象として、観察期に皮膚疼痛 (Grade 1、非重篤、回復) が認められ、治験手技 (組織採取) との因果関係は否定されなかった。本事象は組織採取翌日に採皮部に生じたものであった。治療期には、皮膚潰瘍 (Grade 2、非重篤、未回復)、鼻咽頭炎 (Grade 2、非重篤、回復)、細菌感染 (Grade 2、非重篤、未回復) 及び中耳炎 (Grade 2、非重篤、軽快) が認められ、いずれも本品との因果関係は否定された。皮膚潰瘍は本品移植 34 日目に左胸の採皮部に生じた事象であり、治験手技 (組織採取) との因果関係は否定されず、日常生活において物理的刺激を受けたため生じたものと考えられた。細菌感染は本品移植 6 日目に本品移植部位に生じた事象であり、移植後の長期間被覆により生じた常在菌からの感染と判断され、治験手技との因果関係は否定されなかった。

2) 症例 B-1

観察期に有害事象は認められなかった。治療期に、皮脂欠乏性湿疹 (Grade 2、非重篤、未回復) 及び口腔ヘルペス (Grade 1、非重篤、回復) が認められ、いずれも本品との因果関係は否定された。皮脂欠乏性湿疹は本品移植 43 日目に本品移植部位に生じた事象であり、移植後の長期間被覆により生じたものと判断され、治験手技との因果関係は否定されなかった。

3) 症例 C-1

観察期に有害事象は認められなかった。治療期に、発熱 (Grade 1、非重篤、回復) 及びそう痒症 (Grade 2、非重篤、回復) が認められ、いずれも組織採取を含む治験手技及び本品との因果関係は否定された。

4) 症例 D-1

観察期に有害事象は認められなかった。

7.1.1.2 J-TEC-01-01 試験（添付資料 2 治験実施期間：■■年■月～■■年■月）

EB の責任遺伝子変異 (VII型コラーゲン (*COL7A1*)、XVII型コラーゲン (*COL17A1*) 又はラミニン 332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*) のいずれかにおいて compound heterozygote mutation 又は homozygote mutation が証明されていること) が遺伝子検査により同定された重症の劣性栄養障害型又は接合部型 EB 患者（目標症例数：3 例以上）を対象に、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照医師主導国内第Ⅲ相試験が 1 施設で実施された。本試験では、同意取得から本品初回移植までの期間を「観察期」、本品初回移植から最終評価時点までの期間を「治療期」とし、4 週間以上の観察期の後本品が移植され、初回移植後 24 週間の治療期にわたり観察された。

組織採取は、治験責任医師又は治験分担医師による肉眼的評価、並びに rub test with ballpoint pen²⁾、adhesive strip test³⁾ 及び mechanical rubber stress test⁴⁾ による物理的刺激に対する抵抗性評価を含む総合評価にて、遺伝子変異により自然に遺伝子異常が正常化する現象である「復帰変異モザイク」ありと判定された正常様皮膚から全層皮膚を 2~5 cm² 採取することとされた。1 回あたりの最大移植枚数は 50 枚とされ、移植対象とする潰瘍の数は制限されなかった。治験責任医師又は治験分担医師が本品を移植すべきと考える難治性潰瘍及び再発性潰瘍が移植の対象とされた。難治性潰瘍の判断基準は 4 週間以上持続している潰瘍、再発性潰瘍の判断基準は観察期において潰瘍化と再上皮化を繰り返す潰瘍（観察期開始日に瘢痕治癒しており、観察期において潰瘍を形成し、治療期開始日時点で残存している潰瘍、又は観察期開始日に潰瘍を形成しており、観察期において一旦上皮化したことが問診上聴取され、治療期開始日時点で再発している潰瘍）とされた。大きさ及び部位に関する規定は設定されなかったが、明らかに感染を起こしている場合等、治験責任医師又は治験分担医師が移植対象とする潰瘍として不適切と判断する潰瘍は除外された。なお、本品の再移植の必要性は初回移植後 2 週目及び 6 週目に判断され、本品初回移植後 4 週目及び 8 週目において、治験責任医師又は治験分担医師が本品の移植部位の写真に基づき、画像処理ソフトウェア Image J を用いて算出した移植対象潰瘍における表皮形成率が 50%未満の場合は、再移植を行う計画とされた。再移植は本品初回移植箇所のみに限定し、移植回数は初回移植を含め 3 回が上限とされた。

本試験には 3 例の劣性栄養障害型 EB 患者が登録され、本品が移植された 3 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。各被験者の背景及び移植情報は、表 4 のとおりであった。なお、症例 H-01 は初回移植後 4 週目及び 8 週目に再移植が実施され、症例 H-02 及び症例 H-03 には再移植は実施されなかった。

²⁾ ボールペンの芯を出さない状態で、ボールペンの先端を 2~4 mm 素早く擦過することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Invest Dermatol 2014; 134: 2097-104)

³⁾ 1 cm×2 cm のフィクソムルストレッチ接着テープを皮膚に接着させた後、強い力で固着させたテープを剥ぎ、皮膚の剥離を確認することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Invest Dermatol 2014; 134: 2097-104)

⁴⁾ 皮膚を軽度に伸展させた状態で消しゴム一体型鉛筆の消しゴム部分で 25 回擦過し、潰瘍の產生の有無を確認することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Am Acad Dermatol 2012; 67: 904-17, J Clin Invest 2008; 118: 1669-79)

表4 各被験者の背景及び移植情報

症例番号	年齢(歳)	性別	組織採取面積(cm ²)	移植対象とした潰瘍の数	移植枚数	組織採取後から初回移植までの期間(日)	追加情報
H-01	26	男	4	4	4 (初回移植) 3 (4週目再移植) 4 (8週目再移植)	30	—
H-02	48	女	5 (1回目) 5 (2回目)	1	1	107	1回目組織採取時には、本品が製造できず、2回目の組織採取により製造に成功した。
H-03	61	女	5	3	3	28	—

主要評価項目は、被験者別の最終移植後4週目における表皮形成率⁵⁾ (%)とされ、独立した中央判定委員会が本品の移植部位の写真から画像処理ソフトウェアImage Jを用いて算出した潰瘍面積に基づき、算出された。

被験者別の最終移植後4週目における表皮形成率は、症例H-01では57.01%、症例H-02では100.00%、症例H-03では87.70%であった。被験者別の最終移植後4週目における表皮形成率の平均及びその95%信頼区間は81.57% (26.57%, 100.00%)であり、95%信頼区間の下限が事前に規定した閾値1%を上回った。

なお、移植対象とした潰瘍毎のベースライン時（初回移植時点）の潰瘍面積及び最終移植後4週目における表皮形成率は、表5のとおりであった。

表5 移植対象とした潰瘍毎の最終移植後4週目における表皮形成率（中央判定）(FAS)

症例番号	移植対象とした潰瘍	潰瘍部位	潰瘍の種類	ベースライン時（初回移植時点）の潰瘍面積(cm ²)	最終移植後4週目における表皮形成率(%)
H-01	H-01-1	頸部後面	難治性	14.3	55.94
	H-01-2	左上背部	難治性	35.5	36.90
	H-01-3	右上背部	難治性	12.3	59.35
	H-01-4	左腋窩後面	難治性	24.9	85.14
H-02	H-02-1	右胸部	再発性	2.0	100.00
H-03	H-03-1	右鎖骨上窓周辺	再発性	2.5	88.00
	H-03-2	左胸部	再発性	6.6	69.70
	H-03-3	右大腿後面	再発性	9.6	100.00

また、移植対象とした潰瘍毎の初回移植後1、2、3、4、6、8、12、16、20及び24週目の表皮形成率は、表6のとおりであった。

⁵⁾ 移植対象とした潰瘍毎に潰瘍面積変化（初回移植時の潰瘍面積－最終移植後4週日の潰瘍面積）を算出し、全ての潰瘍面積の変化の和を、全ての初回移植時の潰瘍面積の和で割ることで算出した値

表 6 移植対象とした潰瘍毎の表皮形成率（中央判定）の推移

症例番号	移植対象とした潰瘍	本品移植後の表皮形成率 (%)									
		1週目	2週目	3週目	4週目	6週目	8週目	12週目	16週目	20週目	24週目
H-01	H-01-1	38.46	73.43	37.76	53.15*	60.14	39.86*	55.94	53.85	38.46	79.72
	H-01-2	23.94	49.58	32.68	58.31	61.41	28.45*	36.90	43.94	29.30	3.94
	H-01-3	73.17	95.93	0.00	0.00*	0.00	12.20*	59.35	0.00	62.60	44.72
	H-01-4	51.81	89.96	78.31	29.72*	97.59	53.82*	85.14	85.94	95.18	81.12
H-02	H-02-1	90.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	100.00	90.00
H-03	H-03-1	88.00	88.00	44.00	88.00	72.00	68.00	100.00	80.00	80.00	76.00
	H-03-2	90.91	96.97	95.45	69.70	100.00	89.39	96.97	98.48	96.97	93.94
	H-03-3	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*治験責任医師又は治験分担医師の判定による表皮形成率が 50%未満であったため、再移植が実施された。

各被験者の安全性に関する結果は、以下のとおりであった。

1) 症例 H-01

観察期に有害事象は認められなかった。治療期に筋骨格硬直（Grade 1、非重篤、未回復）が認められ、組織採取を含む治験手技及び本品との因果関係は否定された。

2) 症例 H-02

有害事象として、観察期に、扁平上皮癌（Grade 3、重篤、軽快）、創離開（Grade 2、非重篤、回復）、眼瞼炎（Grade 2、非重篤、未回復）、処置による疼痛（Grade 2、非重篤、回復）、恶心（Grade 2、非重篤、回復）、腎性貧血（Grade 3、非重篤、回復）及びブドウ球菌感染（Grade 2、非重篤、回復）が認められ、創離開を除く上記の事象は組織採取を含む治験手技との因果関係は否定された。創離開は採皮部の創が離開したため治験手技（組織採取）との因果関係は否定されなかった。治療期に、扁平上皮癌（Grade 3、重篤、軽快）、輸血反応（Grade 2、非重篤、回復）、処置による疼痛（Grade 2、非重篤、回復）、外耳炎（Grade 2、非重篤、未回復）、下痢（Grade 1、非重篤、回復）、恶心（Grade 2、非重篤、回復）及び腎性貧血（Grade 3、非重篤、回復）が認められ、いずれも組織採取を含む治験手技及び本品との因果関係は否定された。扁平上皮癌は原疾患の特性上予測できる有害事象であり、本品移植前から発現しており、本品との因果関係は否定された。

3) 症例 H-03

観察期に有害事象は認められなかった。治療期に、蜂巣炎（Grade 2、非重篤、回復）、変形性関節症（Grade 1、非重篤、未回復）及び滑膜炎（Grade 1、非重篤、未回復）が認められ、いずれも組織採取を含む治験手技及び本品との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 国内臨床研究（実施期間：■■年■月～■■年■月■日）

EB 患者における本品の長期的な有効性及び安全性を評価することを目的として、J-TEC-01-01 試験で本品を移植された患者の追跡を行う臨床研究（前向き観察研究）が実施された。症例 H-01、H-02 及び H-03 のいずれも、J-TEC-01-01 試験での観察期間を終了した同日に同意を取得し、本研究へ移行した。

J-TEC-01-01 試験において本品が移植された部位の写真に基づき、画像処理ソフトウェア Image J を用いて算出された移植対象潰瘍毎の表皮形成率は、表 7 のとおりであった。

表7 J-TEC-01-01 試験の観察期間終了（初回移植後24週）時点からの表皮形成率の推移

症例番号	移植対象とした潰瘍	表皮形成率 (%)			
		3カ月目	6カ月目	9カ月目	12カ月目
H-01	H-01-1	37.1	67.1	46.2	44.1
	H-01-2	34.4	33.5	22.5	18.9
	H-01-3	37.4	37.4	51.2	66.7
	H-01-4	51.0	77.1	26.9	98.8
H-02	H-02-1	100.0	100.0	100.0	80.0
H-03	H-03-1	75.5	67.3	71.4	100.0
	H-03-2	100.0	100.0	100.0	100.0
	H-03-3	100.0	100.0	100.0	100.0

安全性について、■ 年 ■ 月 ■ 日現在、J-TEC-01-01 試験で本品の移植を受けた部位に、J-TEC-01-01 試験の治験手技及び本品との因果関係が否定できない有害事象は生じていない。J-TEC-01-01 試験で本品の移植を受けていない部位の有害事象として、症例 H-01 において右足背の有棘細胞癌に対する切除術が行われた。症例 H-02 においては右肺胸水貯留を指摘され、内科にて入院加療された。また、右足に有棘細胞癌を生じ、切除術が行われ、その後同部位の有棘細胞癌の再発が認められたため、再度切除術が行われた。症例 H-03 では左乳癌が指摘され、左乳房切除術が施行された。また、左示指の化膿性骨髄炎と診断され、入院加療を受けた。これらの有害事象のいずれも本品移植部位以外の部位で生じており、J-TEC-01-01 試験の治験手技及び本品との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において最終移植後4週目の表皮形成率を主要評価項目として設定した根拠、及び EB 患者における本品の有効性について、以下のように説明している。

EB 患者への本品の移植目的は、潰瘍部位を上皮化させることである。順調に上皮化の過程を辿った場合に基底膜構造が完成すると推測される本品移植後4週目の結果が本品の治療効果を最も反映するものと判断し、また、移植部位によっては再移植の可能性もあることから、治験期間中の最終移植後4週目の表皮形成率を主要評価項目に設定した。また、EB の創傷治癒に対する統一的なアプローチ手法をまとめた報告では、治療12週後の創傷治癒の良好な予後判断基準として治療2~4週後の創傷の上皮化率が20~40%以上であると言及及されていることを考慮して（J Am Acad Dermatol 2012; 67: 904-17）、J-TEC-01-01 試験においては最終移植後4週目における本品の期待表皮形成率を50%と仮定した。

その結果、栄養障害型 EB 患者を対象に本品の有効性及び安全性を探索的に検討することを目的とした J-TEC-EB 試験において、移植対象とした8潰瘍全てで80%以上の最終移植後4週目の表皮形成率が得られた。また、劣性栄養障害型及び接合部型 EB 患者を対象に、復帰変異モザイク部位から製造した本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした J-TEC-01-01 試験において、被験者別の最終移植後4週目の表皮形成率の平均値は FAS (3例：いずれも劣性栄養障害型 EB 患者)において81.57% (95%信頼区間: 26.57%、100.00%) であり、95%信頼区間の下限は閾値として事前に設定した1%を上回った。これら2試験の成績から、本品の栄養障害型 EB に対する有効性は示唆されたと考える。

なお、J-TEC-01-01 試験で本品を移植された患者を対象に実施されたフォローアップ臨床研究の結果、症例 H-02 及び H-03 ではほぼ完全な上皮化を維持していたが、症例 H-01 では表皮形成率が様々な値で推移していた。

機構は、以下のように考える。

J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において本品が移植された被験者は合計 6 例のみであり、評価に限界はあるものの、栄養障害型 EB 患者の難治性又は再発性の潰瘍に対して本品を移植することにより一定の表皮形成率が認められており、J-TEC-01-01 試験の観察期間終了後 1 年を経過した時点でも表皮形成の維持が確認されたことを踏まえると、栄養障害型 EB に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。ただし、本品の初回移植後に十分な表皮形成が得られず、複数回の移植が必要となった潰瘍があったことから、製造販売後においては、本品を再移植した場合には移植毎に表皮形成率について情報収集する必要がある。

現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後も本品の有効性について引き続き情報収集する必要がある。

なお、J-TEC-01-01 試験の対象としたものの組入れに至らず試験成績が得られなかった接合部型 EB に対する本品の有効性に関する考察は、7.R.3 にて後述する。

7.R.2 安全性について

機構は、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において認められた有害事象を確認した結果、本品の安全性プロファイルについて、EB と既承認効能との間に大きな差異はなく、EB で新たに注意喚起すべき臨床上問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。ただし、J-TEC-EB 試験では 1 例の採皮部に皮膚潰瘍（未回復）が認められており、EB の病態を踏まえると、既承認効能に比べて採皮部に潰瘍が生じやすく、遷延化する可能性が考えられるため、採皮後の経過に注意する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について

本品の申請時の効能、効果又は性能は、「栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症 難治性のびらん又は潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型 EB の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。」とされている。

申請者は、EB の治療における本品の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

難治性のびらん又は潰瘍を有する EB の代表的な病型として、栄養障害型及び接合部型 EB がある。両病型は原因タンパク質が異なるため表皮真皮の結合部に生じる裂隙の部位は異なるが、疾患のメカニズムは類似しており、重症度は患者によって異なるものの、難治性のびらん及び潰瘍、疼痛等を主な臨床症状とする点では共通している。潰瘍の持続や再潰瘍化が臨床的に問題になることから、栄養障害型及び接合部型 EB はともに早期上皮化が求められる疾患である。

J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において、栄養障害型 EB 患者に対し本品移植後に高い表皮形成率が認められた。接合部型 EB 患者の組入れには至らなかったものの、海外では接合部型 EB 患者に本品に類似した Green 型自家培養表皮を移植した結果、上皮化が認められ、治癒に至ったとの症例報告もあることを踏まえると、本品は栄養障害型及び接合部型 EB における治療の選択肢の一つになるとを考える (Clin Exp Dermatol 2006; 31: 718-9) 。

機構は、以下のように考える。

対象疾患である EB は表皮基底膜を構成するタンパク質をコードする遺伝子の変異で発症する遺伝性疾患であり、根本的な治療法はなく、現行の治療は、抗生物質含有軟膏による感染予防、外用剤、創傷被覆材による保護等の対症療法に限られる。

「7.R.1 有効性について」の項で述べたように、栄養障害型 EB に対する本品の一定の有効性は示されたと考える。一方、接合部型 EB 患者に対する本品の臨床試験成績は得られておらず、各病型の責任遺伝子の違いが本品の有効性に与える影響は明確ではない。しかしながら、J-TEC-EB 試験及び J-TEC01-01 試験において本品を移植することにより栄養障害型 EB 患者で一定の表皮形成が確認されたこと、及び接合部型 EB 患者に本品に類似した Green 型自家培養表皮を移植した結果上皮化が認められ、治癒に至ったとの文献報告 (Clin Exp Dermatol 2006; 31: 718-9) があることを踏まえると、正常様皮膚と判断された自己由来の皮膚組織から製造される本品は、接合部型 EB 患者に対しても有効である可能性はあると考える。なお、接合部型 EB は、EB の中でも患者の割合が 7% と極めて希少な疾患であるため、実施可能性の観点から臨床試験の実施が困難であることは理解できることから、製造販売後に接合部型 EB 患者に本品を移植した際の安全性及び有効性に関する情報を収集し、確認していくことが必要と考える。

以上より、本品の効能、効果又は性能を申請どおり「栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症」とすることは適切であると判断した。ただし、「難治性のびらん又は潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。」とすることについては、J-TEC-01-01 試験で対象となった、潰瘍化と再上皮化を繰り返す再発性の潰瘍への本品の適用を排除しないよう、「難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。」とすることが適切であると判断した。また、「難治性又は再発性のびらん・潰瘍」の解釈について、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において本品の移植対象潰瘍とするか否かの判断を行うための観察期間の設定等を考慮し、
＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞において、「4 週間程度の期間において持続しているびらん又は潰瘍もしくは潰瘍化と再上皮化を繰り返すびらん又は潰瘍に対して適用すること。」と記載することが適切であると判断した。

本品の効能、効果又は性能については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量又は使用方法について

7.R.4.1 組織の採取について

申請者は、本品製造のための組織採取について、以下のように説明している。

J-TEC-EB 試験では可能な限り患者の正常様皮膚（肉眼的観察により、びらん、潰瘍等の異常を認めない皮膚）から全層皮膚を採取することとされ、J-TEC-01-01 試験では、治験医師による肉眼的評価並びに rub test with ballpoint pen⁶⁾、adhesive strip test⁷⁾ 及び mechanical rubber stress test⁸⁾ による物理的刺激に対する抵抗性評価を含む総合評価にて、復帰変異モザイクありと判定された正常様皮膚から全層皮膚を採取することとされていた。

⁶⁾ ボールペンの芯を出さない状態で、ボールペンの先端を 2~4 mm 素早く擦過することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Invest Dermatol 2014; 134: 2097-104)

⁷⁾ 1 cm × 2 cm のフィクソムルストレッチ接着テープを皮膚に接着させた後、強い力で固着させたテープを剥ぎ、皮膚の剥離を確認することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Invest Dermatol 2014; 134: 2097-104)

⁸⁾ 皮膚を軽度に伸展させた状態で消しゴム一体型鉛筆の消しゴム部分で 25 回擦過し、潰瘍の產生の有無を確認することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法 (J Am Acad Dermatol 2012; 67: 904-17、J Clin Invest 2008; 118: 1669-79)

当該 2 試験の組織採取の規定は異なるものの、いずれも高い表皮形成率を示したことから、肉眼的観察のみで正常様皮膚と判定した部位により採取した皮膚組織を用いて製造しても、有効性は期待できると考える。

また、製造販売後において、肉眼的観察で正常様皮膚と判定した部位が同一患者に複数存在した場合には、医療現場において実施可能かつ最も一般的と考えられる rub test with ballpoint pen⁶⁾ による物理的刺激に対する抵抗性評価も実施し、採取部位を決定するよう情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において、組織採取の規定は異なるものの、いずれの試験においても本品移植後に高い表皮形成率が示されていることから、肉眼的観察のみで正常様皮膚と判定した部位より採取した皮膚組織を用いて製造した場合であっても有効性は期待できると考える。また、肉眼的観察で正常様皮膚と判定された部位が同一患者で複数存在した場合には、物理的刺激に対する抵抗性評価も参考に採取部位を決定するとの申請者の説明は理解可能であることから、本品製造のための組織採取について適切に情報提供することで、用法において特段の条件設定は不要と判断した。

7.R.4.2 本品移植前の処置について

申請者は、本品移植前の処置について、以下のように説明している。

J-TEC-01-01 試験において、本品移植前の処置として、治験医師の判断により、必要に応じてデブリードマンや生理食塩液での洗浄等、創部に対する適切な処置が行われていたことから、添付文書の用法及び用量又は使用方法においても、当該内容を記載する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

本品の用法及び用量又は使用方法については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 本品製造の成否について

申請者は、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において本品が製造できなかった事例が認められたことについて、以下のように説明している。

J-TEC-EB 試験において、3 回の組織採取を実施しても本品が製造できなかった症例が 1 例（症例 D-1）認められ、J-TEC-01-01 試験においては、1 回目の組織採取では本品が製造できず、2 回目の組織採取により製造に成功した症例が 1 例（症例 H-02）認められた。製造不良の明らかな原因是不明であるものの、いずれの患者も全身状態が悪化している状態（慢性腎不全や貧血等）であったため、組織採取時には、組織採取部位の状態のみならず全身状態の管理が重要と推測し、製造販売後は、全身状態を良好にした上で組織採取を行うことが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

EB 患者から採取した皮膚組織を用いて本品を製造した経験は限られているため、評価に限界はあるものの、合計 6 例の EB 患者を対象とした 2 つの治験において本品の製造ができなかった事例が複数認められていることから、EB の病態が本品の製造の成否に影響を与える可能性はあると考える。製造販売後においては、本品製造のための組織採取を行ったものの本品が製造できなかった場合の原因に関する

調査を実施し、本品の製造の成否に関する情報を収集する必要があると考える。本品製造のための適切な組織の採取に関する情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.6 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

機構は、EB は希少な疾患であり、治療経験を持つ医師が少ないと考えられることから、製造販売後に本品を適正に使用するために必要と考えられる医療機関及び医師の要件について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品移植前の処置として、EB 患者の難治性のびらん又は潰瘍部に、必要に応じてデブリードマンや生理食塩液等での洗浄等、適切な処置を施す必要があることから、製造販売後に本品を適正に使用するために必要と考えられる医療機関の条件としては、術後管理のできる施設及びスタッフを備えていることが挙げられる。また、医師の条件としては、EB の治療に十分な知識、技術及び経験を有する専門医として、主に皮膚科専門医、形成外科専門医及び小児科専門医が挙げられる。それに加え、製造販売後には、本品の使用経験のない医師に対し、申請者が本品の適正使用に必要な情報提供及び教育を行うことを考えている。

機構は、上記を満たす医療機関及び医師による使用を前提とした上で、使用する医師等に対し、本品の性質、移植方法、移植前後の処置、使用における注意事項等について、資材等を用いて適切に情報提供及び教育を行う必要があると考える。

本品の適正使用に際して必要な医療機関等の要件や必要な情報提供等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. リスク分析に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本品の製造販売後の使用成績調査計画について以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本品の安全性等を検討することを目的として、本品が移植された EB 患者を対象とした使用成績調査の実施を計画している。調査対象は再審査期間中に本品製造のため組織採取が実施された全例と設定した。観察期間は、EB での再潰瘍化のリスクを踏まえ、本品移植後の上皮化及び上皮化後の安定性を評価するため、本品製造のための組織採取を実施した時点から、本品の生着後（移植 4 週間後を想定）2 回の皮膚のターンオーバー（1 回の皮膚のターンオーバーは約 6 週間）（あたらしい皮膚科学 第 3 版. 中山書店; 2018. p3）を経た時点と考えられる初回移植 16 週後までと設定した。また、安全性についても、初回移植後 16 週までの安全性情報を収集することで、適切に評価できると考える。

調査項目として、患者背景に関する項目（EB の病型、移植部位の潰瘍面積及び感染の有無、組織採取情報（部位、面積、性状等）を含む）、安全性に関する項目（有害事象、重要な副作用（本品移植との因果関係が否定できない以下の事象の発現（移植部位の腫瘍性病変、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症））及び不具合）、有効性に関する項目（表皮形成率及び他覚症状（水疱・潰瘍））、並びに本品の製造の成否に関する情報を設定した。重点調査項目には、重要な副作用（本品移植との因果関係が否定できない以下の事象の発現（移植部位の腫瘍性病変、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症））及び表皮形成率を設定した。

8.R 機構における審査の概略

機構は、製造販売後の使用成績調査計画について、以下のように考える。

観察期間を、本品移植による上皮化と上皮化後の安定性を評価するため、本品製造のための組織採取を実施した時点から、本品の生着後 2 回のターンオーバーを経た時点と考えられる移植後 16 週目までとしたことについて、申請者の説明は理解でき、本品の有効性評価の観点から移植後 16 週目までと設定することは妥当と判断した。また、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験において治験手技及び本品の安全性及び忍容性に大きな問題は認められていないこと、並びに J-TEC-01-01 試験及びその後のフォローアップ臨床研究（J-TEC-01-01 試験の観察期間終了後 1 年以上経過したデータカットオフ時点までの中间報告）において、本品移植後 16 週以降で J-TEC-01-01 試験での治験手技又は本品との因果関係が否定できない有害事象は認められていないことから、安全性評価の観点からも観察期間を移植後 16 週目までと設定することは妥当と判断した。ただし、観察の対象を初回移植のみとしたことについては、移植後に十分な表皮形成率が得られない場合又は移植後に表皮形成率の低下が認められた場合に同一部位への本品の再移植が考えられることを踏まえると、再移植後の経過についても観察の対象とし、本品を再移植した場合には、移植毎に本品の有効性及び安全性に関する情報を収集する（最終移植後 16 週目まで観察する）必要があると考える。また、複数回に分けて複数部位への本品の移植を行う場合についても、治療部位毎に最終移植後 16 週目まで観察する必要があると考える。

さらに、調査項目のうち「本品製造の成否に関する情報」については、本品製造のための組織採取を行ったものの本品が製造できなかった場合の原因に関する調査を実施する必要があると考える。なお、本品製造の成否と患者の全身状態との関連が推測されるとの点（7.R.5 参照）について、その関連を調査するため、調査項目に臨床検査を加える必要があると考える。重点調査項目については、申請者の設定した項目は妥当と判断した。

EB 患者の難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に本品を移植した際の安全性情報は極めて限られていることから、本品に関する製造販売後の使用成績調査については、当該調査で得られた安全性情報を適宜医療現場に提供することともに、必要に応じて更なる安全性対策を行う等、適切かつ迅速な対応をする必要があると考える。

製造販売後の使用成績調査の詳細については、本品の有効性及び安全性評価に関する専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

9. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

10. 審査報告（1）作成時における総合評価

機構は、提出された資料から、栄養障害型 EB 患者に対し、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に本品を適用した場合の一定の有効性は示され、接合部型 EB 患者に対し、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に本品を適用した場合の有効性は期待できると考える。また、認められたベネフィットを踏まえる

と安全性は許容可能と考える。EB 治療における新たな治療の選択肢として、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品を製造販売承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 11 月 2 日

申請品目

[販売名]	ジェイス
[一般的名称]	ヒト（自己）表皮由来細胞シート
[申請者]	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
[申請年月日]	平成 30 年 3 月 20 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、J-TEC-EB 試験、J-TEC-01-01 試験及び国内臨床研究の成績より、栄養障害型 EB 患者に対する本品の一定の有効性は示されたと判断した。ただし、現時点で得られている本品の有効性に関する情報は極めて限られていることから、製造販売後も本品の有効性について引き続き情報収集する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、J-TEC-EB 試験、J-TEC-01-01 試験及び国内臨床研究において認められた有害事象を確認した結果、本品の安全性プロファイルについて、EB と既承認効能との間に大きな差異はなく、EB で新たな注意喚起すべき臨床上問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

ただし、J-TEC-EB 試験では、採皮部に皮膚潰瘍（未回復）が発現した症例が 1 例認められており、EB の病態を考慮すると、既承認効能と比較して EB 患者では採皮部に潰瘍を生じやすく、かつ潰瘍が遷延する可能性が考えられることから、添付文書の使用上の注意の重要な基本的注意において、EB 患者においては採皮部についても定期的に経過を観察する等、皮膚潰瘍の発現に注意する旨を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能、効果又は性能について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能、効果又は性能について」の項における検討の結果、本品の効能、効果又は性能を「栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症 難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書には、＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞として「4 週間程度の期間において持続しているびらん又は潰瘍もしくは潰瘍化と再上皮化を繰り返すびらん又は潰瘍に対して適用すること。」を記載することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持され、専門協議における議論に基づき、【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切であると判断した。

【効能、効果又は性能】

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。

＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞

- 4 週間程度持続しているびらん・潰瘍又は潰瘍化と再上皮化を繰り返すびらん・潰瘍に対して適用すること。

機構は、【効能、効果又は性能】及び＜効能、効果又は性能に関連する使用上の注意＞を以上のとおり設定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したことからこれを了承した。

1.4 用法及び用量又は使用方法について

機構は、J-TEC-EB 試験及び J-TEC-01-01 試験での用法及び用量又は使用方法等を考慮し、本品の用法及び用量又は使用方法について、申請時の用法及び用量又は使用方法、並びに関連する使用上の注意に対し以下のとおり対応することが適切と判断した。

- 審査報告（1）「7.R.4.1 組織の採取について」の項における検討の結果、本品製造のための組織の採取は正常様皮膚から行うこととし、採取部位選択に係る参考情報を適切に医療現場に情報提供することで、特段の条件設定は不要である。
- 審査報告（1）「7.R.4.2 本品移植前の処置について」の項における検討の結果、本品移植前の処置について、必要に応じてデブリードマンや生理食塩液での洗浄等、創部に対する適切な処置を行う旨を、添付文書の用法及び用量又は使用方法の項で注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、本品の重症熱傷の承認審査（初回承認審査）において、複数回移植による最大移植枚数として想定された本品200枚を移植した時の製造工程由来不純物の安全性が評価され、複数回移植を行う場合

の合計移植枚数の上限が用法及び用量又は使用方法に記載されたが（初回承認時 審査報告（1）「二. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料」及び「へ. 臨床試験成績に関する資料」を参照）、EBにおいては潰瘍の再発等によって本品の再移植が必要となることも想定されることを踏まえ、EBの治療において想定される必要な合計移植枚数やその際の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

EBは先天性の遺伝性疾患であり、生後早期より病態が発現することを考慮すると、継続的に本品の再移植を行った場合には合計移植枚数が200枚を越えることが想定される。しかしながら、本品中の製造工程由来不純物の安全性について、現在では以下のように考えている。

製造工程由来不純物の移植局所における安全性は、J-TEC-EB試験及びJ-TEC-01-01試験、並びに重症熱傷及び先天性巨大色素母斑における臨床使用経験により再移植時も含め確認されていると考える。また、全身への影響として、移植部位から体内に曝露される可能性がある製造工程由来不純物としては抗生物質が挙げられるものの、本品中の残留量はいずれも医薬品としての承認用量と比較して遙かに微量であり、複数回移植による合計枚数が200枚を超えたとしても、蓄積性による安全性上の懸念は想定されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、用法及び用量又は使用方法において本品の複数回移植を行う場合の使用枚数の上限（200枚）に関する規定は削除可能と判断した。

1.5 本品を使用する医療機関及び医師の条件について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 本品を使用する医療機関及び医師の条件について」の項における検討の結果、本品を使用する医療機関及び医師の条件に以下の点を盛り込むことが適切と判断した。

- ・ 医療機関の条件としては、術後管理のできる施設及びスタッフを備えていること。
- ・ 医師の条件としては、EBの治療に十分な知識、技術及び経験を有する専門医として、主に皮膚科専門医、形成外科専門医及び小児科専門医が挙げられること。
- ・ 使用する医師等に対し、本品の性質、移植方法、移植前後の処置、使用における注意事項等について、資材等を用いて適切に情報提供及び教育を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持されたが、専門委員からは医師の条件について、EBは非常に希少な疾患であり、十分な診療経験という観点から、皮膚科専門医の関与を必須とする必要がある旨の意見が出された。

機構は、本品の使用における医師の条件については、皮膚科専門医の関与を必須とし、他科（形成外科、小児科等）において本品を使用する場合には皮膚科専門医と連携するよう条件を設定する必要があると判断し、本品を使用する医療機関及び医師の条件について再設定するよう申請者に求めた。申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

1.6 製造販売後の使用成績調査計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「8.R 機構における審査の概略」の項における検討の結果、以下のように判断した。

- ・ 調査対象については、再審査期間中に本品製造のための組織採取が実施された全例とすることが適

切である。

- ・観察期間については、本品の有効性評価及び安全性評価の観点から、移植後 16 週目までと設定することは妥当である。
- ・観察の対象を初回移植のみとしたことについては、移植後に十分な表皮形成率が得られない場合又は移植後に表皮形成率の低下が認められた場合に同一部位への本品の再移植を考えられることを考慮すると、再移植後の経過についても観察の対象とし、本品を再移植した場合には、移植毎に本品の有効性及び安全性を評価する（最終移植後 16 週目まで評価する）必要がある。
- ・複数回に分けて複数部位への本品の移植を行う場合についても、治療部位毎に最終移植後 16 週目まで観察する必要がある。
- ・調査項目のうち「本品製造の成否に関する情報」については、本品製造のための組織採取を行ったものの本品が製造できなかった場合の原因に関する調査を実施する必要がある。
- ・本品製造の成否と患者の全身状態との関連が推測されるとの点について、その関連を調査するため、調査項目に臨床検査を加える必要がある。
- ・重点調査項目について、申請者の設定した項目は妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の点を踏まえて使用成績調査計画を再検討するよう申請者に求めた。申請者は表 8 に示す修正した使用成績調査計画の骨子（案）を提示し、機構はこれを了承した。

表 8 製造販売後の使用成績調査計画の骨子（案）

調査の目的	使用実態下における本品の安全性等を確認すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	栄養障害型又は接合部型 EB 患者
観察期間	治療部位毎に本品最終移植後 16 週
目標症例数	再審査期間中、本品製造のための組織採取を実施した全症例
調査項目	<患者背景に関する調査項目> 1) 生年月日 2) 性別 3) 身長、体重 4) 対象疾患（EB の病型（栄養障害型、接合部型の別、優性又は劣性に関する情報を含む）） 5) 合併症 6) 既往症 7) 組織採取情報（部位、面積、性状、物理的刺激に対する抵抗性評価として rub test with ballpoint pen ⁹⁾ を実施した場合は、その結果） 8) 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査） 9) 併用薬剤・併用療法 <安全性に関する調査項目> 1) 有害事象 2) 重要な副作用（本品移植との因果関係が否定できない本品移植部位の腫瘍性病変、本品移植との因果関係が否定できないアレルギー症状、及び本品移植との因果関係が否定できない原因不明の未知の感染症） 3) 不具合

⁹⁾ ボールペンの芯を出さない状態で、ボールペンの先端を 2~4 mm 素早く擦過することにより、皮膚の脆弱性を評価する方法（J Invest Dermatol 2014; 134: 2097-104）

	<p><有効性に関する調査項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 表皮形成率 (%) 2) 他覚症状（水疱・潰瘍） <p><その他の調査項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本品製造の成否に関する情報
重点調査項目	<ol style="list-style-type: none"> 1) 表皮形成率 (%) 2) 重要な副作用（本品移植との因果関係が否定できない以下の事象の発現（移植部位の腫瘍性病変、アレルギー症状及び原因不明の未知の感染症））

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（添付資料 1、添付資料 2）に対して GCP¹⁰⁾ 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法を以下のように整備し、本品を承認して差し支えないと判断する。本申請は希少疾病用再生医療等製品としての申請であることから、本申請に係る効能、効果又は性能についての再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能、効果又は性能]

1. 重症熱傷

自家植皮のための恵皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の 30%以上の熱傷を適応対象とする。表皮細胞シートはⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

2. 先天性巨大色素性母斑

表皮細胞シートは先天性巨大色素性母斑を切除した後の創部に適用し、創を閉鎖することを目的とする。

3. 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする。

(下線部追加)

¹⁰⁾ 本品は再生医療等製品の区分で申請されたが、再生医療等製品 GCP 省令の施行前に実施された添付資料 1 に係る治験については、医療機器 GCP 省令が適用されている。

[用法及び用量又は使用方法]

移植計画

1. 移植計画

担当医師からの連絡を受けて、製造販売業者は表皮細胞シートの必要枚数、組織採取予定日、移植予定日、移植回数、その他必要情報（医療機関情報、患者情報）（以下「移植計画情報」）を入手し、移植計画ごとに発行するユニークな組織コード及び移植計画情報を記載した注文書を担当医師に送付する。

担当医師は、製造販売業者から送付された注文書に記載された移植計画情報を確認した後、本品を発注する。

製造業者からは、組織採取日にあわせ、組織運搬セット（組織運搬用チューブが入ったもの）及び専用の断熱輸送容器が送付される。組織コードは、製造業者から送付される組織運搬セットの外箱、組織運搬用チューブ、及び組織運搬用の断熱輸送容器に記載される。

組織コード

組織コードは移植計画ごとに発行される。

同一患者から複数回採皮する場合も、1回の組織採取ごとに組織コードが付与され、独立した移植計画が策定される。

1回の組織採取で複数回出荷（複数回移植）する場合は、同一皮膚組織由来の細胞を原材料として表皮細胞シートを製造するため、同一の組織コードを用いる。ただし、製造単位が異なるため、発行される製造番号は異なる。

医療機関における組織採取～採取組織の受け入れ

2. 組織の採取

移植計画、移植面積に応じた皮膚組織を採取する。ただし、採取皮膚組織の大きさは、最低1cm²以上とし、紡錘形など縫合しやすい形状とする。採取する皮膚組織は病変部を含まない正常皮膚とし、特に採取部位は規定しない。また、採取する皮膚は真皮を含む全層皮膚とする。

3. 採取組織の保存

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断してフタを開け、組織運搬セットを取り出す。断熱輸送容器、組織運搬セットの外箱及び組織運搬用チューブに記載されている組織コードと、注文書に記載されている組織コードを照合する。

清潔環境下（例えば、手術室・処置室等）で組織運搬セットを開封し、組織運搬用チューブを取り出し、液漏れがないこと、組織運搬用チューブ内に充てんされた組織運搬液に混濁が無いことを確認する。混濁の有る場合は予備のチューブを使用する。

組織運搬用チューブを大きく傾けたり振ったりしないこと。

組織運搬用チューブのキャップを開け、滅菌済みピンセット等を用いて、清潔環境下で採取した皮膚組織を専用の組織運搬用チューブに入った組織運搬液に浸漬させる。組織運搬液が漏れないようキャップをしっかりと締める。組織運搬用チューブに採取日時及び採取者名を記載する。

4. 採取組織の輸送

組織運搬用チューブを外箱に戻し、容易に開封できないよう封印シールを貼る。専用の断熱輸送容器に入れ（輸送温度：4～25°C）、封印バンドで4箇所結紮し、製造施設へ輸送する。また、製造業者より

断熱輸送容器の発送（「1. 移植計画」参照）を行ってから、製造業者による皮膚組織の受け入れまでは62時間以内を期限とする。

注：皮膚組織及び本品の受け渡しに関する実務の流れ（専務手続き方法、対応部署等）は、医療機関ごとに異なることが想定されるため、採取皮膚組織及び本品の受け渡しに関するシステムが確実に機能、運用されることが確認できるまでは製造販売業者の監督の下で販売業者が輸送を行う。システム確立後は、物流会社へ業務委託及び販売業者による輸送を併用する。

発送～医療機関における受け入れ

5. 医療機関における受け入れ時の確認及び対応

(1) 培養表皮パッケージは封印バンドで封印された断熱輸送容器で輸送され、医療機関においては、封印されていることを確認の上で使用する。

断熱輸送容器の封印バンドをハサミで切断し、包装された培養表皮パッケージを取り出す。

(2) 培養表皮パッケージに記載されている製造番号中の組織コード（5桁の英数字の組み合わせ）と医療機関で保管する注文書の組織コード（「1. 移植計画」で発行されたもの）を照合し、枚数を確認する。

(3) 培養表皮パッケージは、使用直前まで10～25℃の貯蔵条件で保管する。

移植

6. 表皮細胞シート移植前の処置

(1) 重症熱傷

表皮細胞シートを移植する部位の真皮を再構築する。

(2) 先天性巨大色素性母斑

患者の病変部（母斑）を切除する。なお、その術式については、患者の年齢及び母斑のサイズを考慮し、判断すること。また、必要に応じて真皮を再構築する。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

患者の難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、必要に応じてデブリードマンや生理食塩水等での洗浄等、適切な処置を施す。

7. 表皮細胞シートの移植

(1) 重症熱傷

再構築された真皮上に表皮細胞シートの移植を行う。その際、壊死組織等の移植床として不適切な組織の除去等、適切な処置を行った後、表皮細胞シートの移植を行う。

深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

(2) 先天性巨大色素性母斑

母斑切除後の創部の残存真皮上、又は再構築された真皮上に、表皮細胞シートの移植を行う。

(3) 栄養障害型表皮水疱症及び接合部型表皮水疱症

適切な処置が施された難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に、表皮細胞シートの移植を行う。

8. 表皮細胞シートの1回あたりの最大移植枚数

表皮細胞シートの1回あたりの移植枚数は最大50枚、複数回移植を行う場合の合計移植枚数は最大200枚である。これを超えて移植を行わない。

（下線部追加・変更、取消線部削除）

[承認条件]

1. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報については使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
2. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取り扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語等	英語	日本語
COL7A1	Collagen type VII alpha 1 chain	VII型コラーゲン
COL17A1	Collagen type XVII alpha 1 chain	XVII型コラーゲン
EB	Epidermolysis bullosa	表皮水疱症
FAS	Full analysis set	—
LAMA3	Laminin subunit alpha 3	ラミニン α 3
LAMB3	Laminin subunit beta 3	ラミニン β 3
LAMC2	Laminin subunit gamma 2	ラミニン γ 2
PPS	Per protocol set	—
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本品		ジェイス